

Makrolidy — nie tylko działanie przeciwbakteryjne

Macrolides — not only antibacterial activity

Damian Korzybski,
Adam Nowiński

II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy
i Chorób Płuc, Warszawa

STRESZCZENIE

W artykule omówiono podział, zastosowanie, mechanizm działania oraz różnice między poszczególnymi cząsteczkami antybiotyków zaliczanych do grupy makrolidów. Wskazano ich różną aktywność przeciwbakteryjną oraz środki ostrożności konieczne przy ich stosowaniu. Przytoczono też badania oceniające zastosowanie makrolidów (głównie azytromycyny) w przewlekłych chorobach zapalnych płuc celem zapobiegania zaostrzeniom. W jednym z nich dotyczącym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) przyjmowanie przez rok azytromycyny w dawce 1×250 mg wiązało się z mniejszą częstością zaostrzeń, dłuższym czasem do wystąpienia pierwszego zaostrzenia i poprawą jakości życia. Także u pacjentów z mukowiscydozą, jak również z rozstrzeniami oskrzeli, wykazano powyższe efekty (erytromycyna i azytromycyna). Zwrócono też uwagę, że standardowo stosowana trzydniowa kuracja azytromycyną czasem wymaga jednak przedłużenia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 5, 271–276

słowa kluczowe: makrolidy, azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, oporność bakteryjna, działanie przeciwzapalne

ABSTRACT

The article discusses the distribution, application, mechanism of action and the differences between individual molecules of antibiotics belonging to the macrolides. Indicated their different antimicrobial activity and the precautions necessary for their application. Quoted a study evaluating the use of macrolides (mainly azithromycin) in chronic inflammatory pulmonary diseases to prevent exacerbations. In one of them on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) receiving azithromycin for one year at a dose of 1×250 mg was associated with a lower incidence of exacerbations, longer time to first exacerbation and improved quality of life. Also in patients with cystic fibrosis, as well as bronchiectasis, shown above effects (erythromycin and azithromycin). Attention was also noted that the standard applied a three-day treatment with azithromycin, however, requires time extension.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 5, 271–276

key words: macrolides, azithromycin, clarithromycin, erythromycin, bacterial resistance, anti-inflammatory

Adres do korespondencji:

Ilek. Damian Korzybski
II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa,
tel.: (22) 431 21 83, faks: (22) 431 24 54
e-mail: dkorzybski@gmail.com

WSTĘP

Makrolidy to jedne z najczęściej stosowanych antybiotyków. Stanowią grupę naturalnych i modyfikowanych związków zbudowanych z pierścienia laktonowego: związki 14-węglowe (erytromycyna, roksytromycyna, klarytromycyna) i 16-węglowe (spiromycyna). Do tej grupy zalicza się także azytromycynę, która z punktu widzenia chemicznego jest azalidem, ale jej mechanizm i zakres działania przeciwbakteryjnego są podobne do starszych makrolidów. Poza powyższym funkcjonuje również podział na makrolidy I generacji (starsze: tutaj zaliczamy erytromycynę — pierwszy i wzorcowy antybiotyk z tej grupy) oraz II generacji (nowe: klarytromycyna, azytromycyna, spiromycyna, tobramycyna, roksytromycyna, josamycyna) [1]. Spośród nowych preparatów najczęściej stosowane są dwa pierwsze. Antybiotyki te działają bakteriostatycznie (ale w pewnych warunkach lub wobec niektórych drobnoustrojów mogą wywierać również działanie bakteriobójcze [2, 3]) poprzez hamowanie syntezy białka bakteryjnego, łącząc się odwracalnie z podjednostką 50S rybosomu bakterii. Związanie antybiotyku z rybosomem prowadzi do dysocjacji transportowego RNA (tRNA), co uniemożliwia wydłużanie łańcucha peptydowego (zahamowanie translokacji peptydylotransferazy), a tym samym zaburza syntezę białka i hamuje wzrost bakterii. Spektrum działania tej grupy jest bardzo szerokie. Obejmuje ziarenkowce Gram-dodatnie, pałeczki Gram-ujemne, tak zwane bakterie atypowe, a także bakterie wywołujące zakażenia przewodu pokarmowego. Oczywiście poszczególne antybiotyki wykazują różną aktywność przeciwbakteryjną. Jej zakres przedstawiono w tabeli 1 [4].

ERYTROMYCINA I KLARYTROMYCINA

Erytromycyna jest pierwszym poznany makrolidem. Jej cząsteczka, uzyskana ze *Saccharopolyspora erythraea* (dawniej *Streptomyces erythraeus*), zawiera 14-członowy makrocykliczny pierścień laktonowy, do którego przy-

łączone są dwie reszty cukrowe — kładynoza i dezozamina. Erytromycyna dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Wydalana jest głównie z żółcią, gdzie jej stężenie może 10-krotnie przekraczać stężenie w osoczu. Erytromycyna dobrze penetruje do większości tkanek, z wyjątkiem mózgu oraz płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenika również przez łożysko i jest wydzielana do mleka kobiecego (kategoria B w ciąży, nie należy stosować w okresie laktacji). Erytromycyna jest antybiotykiem bezpiecznym. Do najczęstszych działań niepożądanych erytromycyny należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, kurczowe bóle brzucha oraz biegunka. Reakcje alergiczne, objawiające się osutką i eozynofilią, występują rzadko. Opisywano również przejściową utratę słuchu u chorych z upośledzoną czynnością nerek leczonych dożylnie erytromycyną w dużej dawce. Zaburzenie to zazwyczaj całkowicie ustępowało po odstawieniu antybiotyku. U chorych otrzymujących erytromycynę dożylnie opisywano również częstoskurcz komorowy i wydłużenie odstępu QT. Erytromycyna hamuje metabolizm wielu leków, co prawdopodobnie jest wynikiem zaburzenia czynności układu enzymów cytochromu P-450 w wątrobie. W ten sposób może prowadzić do zwiększenia stężenia teofiliny, warfaryny, triazolamu, alfentanylu, bromokryptyny, karbamazepiny i cyklosporyny we krwi.

Klarytromycyna należy do grupy nowych makrolidów. Pod względem struktury chemicznej przypomina erytromycynę. W procesie syntezy klarytromycyny grupa hydroksylowa w pozycji C-6 cząsteczki erytromycyny jest zastępowana grupą metoksyłową. Cząsteczka klarytromycyny zawiera 14-członowy pierścień laktonowy, do którego dołączone są dwie reszty cukrowe warunkujące trwałość w środowisku kwaśnym oraz lepsze w porównaniu z erytromycyną właściwości przeciwbakteryjne i farmakokinetyczne. Głównym metabolitem klarytromycyny jest aktywny 14-hydroksy-epimer, który prawdopodob-

Tabela 1

Spektrum przeciwbakteryjne

Makrolid	Erytromycyna	Klarytromycyna	Azytromycyna
Spektrum przeciwbakteryjne	Ziarenkowce Gram-dodatnie (bez <i>Enterococcus</i>), <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Streptococcus</i> A, B, C, G, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Campylobacter jejuni/coli</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Legionella</i> , <i>Treponema</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Ureaplasma</i> , beztlenowe ziarenkowce i pałeczki Gram-ujemne, z wyjątkiem <i>Bacteroides fragilis</i> i <i>Fusobacterium</i> Nie należy stosować w leczeniu zakażeń dróg oddechowych o etiologii <i>Haemophilus</i>	Paciorkowce (<i>Streptococcus pyogenes</i> , grupy B, grupy zieleniącej, <i>Streptococcus pneumoniae</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Campylobacter jejuni/coli</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> , <i>Mycobacterium fortuitum</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Legionella</i> , ziarenkowce Gram-dodatnie: <i>Streptococcus</i> , w tym <i>S. pneumoniae</i> — aktywność mniejsza od erytromycyny; ziarenkowce Gram-ujemne: <i>Moraxella</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> ; <i>H. influenzae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> ; krętki: <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Treponema</i> ; mikroaerofilne bakterie spiralne: <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i> ; <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Mycobacterium avium complex intercellulare</i> ; umiarkowana: <i>Staphylococcus</i> , <i>Listeria</i> , beztlenowe ziarenkowce <i>Peptostreptococcus</i> , Gram-dodatnie laseczki z rodzaju <i>Clostridium</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Nocardia</i> , MRSA Szczepy odporne na erytromycynę są krzyżowo odporne na azytromycynę
Brak wrażliwości	Pałeczki Gram-ujemne: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>		

nie działa synergistycznie lub addycyjnie z antybiotykiem macierzystym wobec niektórych drobnoustrojów. Klarytromycyna jest trwała w środowisku kwaśnym i najlepiej ze wszystkich makrolidów wchłania się z przewodu pokarmowego, niezależnie od spożycia posiłków. Klarytromycyna gromadzi się w tkankach, a stosunek stężenia tkankowego do stężenia w surowicy (TSR, *tissue-serum ratio*) jest większy niż w przypadku erytromycyny, mniejszy niż w przypadku azytromycyny i waha się w zależności od rodzaju tkanki (płuca, migdałki podniebienne, błona śluzowa nosa). Klarytromycyna dobrze wnika również do makrofagów płucnych i neutrofilów. Długi okres biologicznego półtrwania klarytromycyny i jej aktywnego 14-hydroksy-metabolitu umożliwia podawanie leku 2 razy na dobę. Klarytromycyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie przez układ enzymów cytochromu P-450 i wraz z 14-hydroksy-metabolitem jest wydalana przez nerki, w związku z czym większość macierzystego antybiotyku i jego metabolitu jest wykrywana w moczu. Upośledzenie czynności nerek prowadzi do

znacznego wydłużenia okresu biologicznego półtrwania klarytromycyny, dlatego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) zaleca się modyfikację dawkowania leku. Klarytromycynę stosuje się zazwyczaj w dawce 250–500 mg 2 razy na dobę przez 7–14 dni. U chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby i prawidłową czynnością nerek nie trzeba zmniejszać dawki antybiotyku. Natomiast w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby nie powinno się stosować klarytromycyny, ponieważ nie powstaje wtedy aktywny metabolit. Podobnie jak inne makrolidy klarytromycyna jest antybiotykiem stosunkowo nietoksycznym. Sporadycznie wywołuje nudności, biegunkę, ból brzucha, metaliczny posmak oraz ból głowy. Badania porównawcze wykazały, że działania niepożądane występują rzadziej u chorych leczonych klarytromycyną niż erytromycyną. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych, takie jak leukopenia i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu, są niewielkie i przejściowe. Opisywano również pojedyncze przypadki zapalenia trzustki, zespołu

miastenniczego, cholestazy wątrobowej oraz piorunującej niewydolności wątroby. Skutki niepożądane leczenia klarytromycyną, takie jak nudności, wymioty, ból brzucha i osutka, częściej występują u osób zakażonych wirusem HIV; opisywano u nich również poważne zaburzenia hematologiczne. Pod względem bezpieczeństwa stosowania w ciąży klarytromycyna należy do kategorii C. Podobnie jak erytromycyna, klarytromycyna, hamując czynność układu enzymów cytochromu P-450, daje poważne interakcje z wieloma lekami metabolizowanymi w wątrobie, co prowadzi do zwiększenia ich stężenia w osoczu. Pod wpływem klarytromycyny bardzo istotnym zmianom podlega stężenie karbamazepiny. Możliwe są również interakcje z teofiliną, kofeiną, digoksyną, triazolamem, ergotaminą, cyklosporyną, warfaryną, astemizolem, terfenadyną, kwasem walproinowym, dizopiramidem, midazolamem i nikotyną. Stwierdzono także, iż klarytromycyna zmniejsza stężenie zydowudyny i innych leków przeciwwirusowych [5].

AZYTROMYCYNĄ

Azytromycyna jest stosunkowo nowym makrolidem, który opracowano z myślą o uniknięciu niektórych wad erytromycyny, takich jak zła tolerancja i niekorzystne właściwości farmakokinetyczne oraz stosunkowo wąski zakres aktywności przeciwbakteryjnej. Azytromycyna, należąca do azolidów, ma 15-członowy pierścień powstały w wyniku włączenia do pierścienia laktonowego erytromycyny grupy aminowej. Azytromycyna odznacza się unikatowymi właściwościami farmakokinetycznymi — osiąga duże stężenie w tkankach, co umożliwia skrócenie terapii do 3–5 dni. Azytromycyna jest bardziej trwała od erytromycyny w kwaśnym środowisku żołądka. Profil farmakokinetyczny wskazuje, że antybiotyk ten bardzo szybko przedostaje się z krwi do przedziałów wewnątrzkomórkowych, a następnie jest z nich powoli uwalniany. Dostępność biologiczna badana

u zdrowych ochotników, którzy przyjmowali na czczo 500 mg antybiotyku wynosiła 37%, a maksymalne stężenie w surowicy, osiągnięte 2,5 godziny po podaniu leku wynosiło 0,4–0,45 mg/l. Stężenie w tkankach i płynach ustrojowych uzyskiwane w stanie równowagi dynamicznej jest bardzo duże w porównaniu ze stężeniem w surowicy — w płucach wynosi 4,0 $\mu\text{g/ml}$ po 72–96 godzin (współczynnik stężeń w tkankach i surowicy [TSR]: > 100), w płwocinie — 2,9 $\mu\text{g/ml}$ po 10–12 godzinach (TSR: 30), w szyjce macicy — 2,8 $\mu\text{g/ml}$ po 19 godzinach (TSR: 70), w skórze — 0,4 $\mu\text{g/ml}$ po 72–96 godzinach (TSR: 35). *In vitro* azytromycyna utrzymuje się w neutrofilach przez kilka godzin po eliminacji antybiotyku z przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a jej uwalnianie jest stymulowane przez fagocytozę. Azytromycyna w postaci kapsułek gorzej się wchłania z przewodu pokarmowego w obecności pokarmu. Posiłek nie wpływa natomiast na wchłanianie antybiotyku w formie tabletek. W porównaniu z klarytromycyną i erytromycyną, azytromycyna osiąga mniejsze stężenie maksymalne w surowicy. Azytromycyna w postaci zawiesiny dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, niezależnie od przyjmowania posiłków. Stężenie azytromycyny w makrofagach płucnych, neutrofilach, tkance migdałków podniebiennych oraz narządach miednicy i narządach płciowych utrzymuje się na podwyższonym poziomie przez dłuższy czas — średni okres biologicznego półtrwania antybiotyku w tkankach wynosi 2–4 dni. Dzięki tej właściwości choroby przenoszone drogą płciową można leczyć jednorazową dawką azytromycyny, a terapię zakażeń skóry, tkanek miękkich i niektórych zakażeń układu oddechowego skrócić do 3–5 dni. Standardowo stosowana trzydniowa kuracja czasem wymaga jednak przedłużenia (zwykle do 5–6 dni, np. w amerykańskich wytycznych leczenia zapalenia zatok wydłużono czas leczenia do 5 dni). Azytromycyna dobrze penetruje do tkanki mózgowej, natomiast prawie wcale nie wykrywa się jej w cieple szklistym i płynie

mózgowo-rdzeniowym. Większość wchłoniętego antybiotyku wydalana jest w formie niezmienionej, głównie w stolcu. Wydaje się, że żaden z metabolitów azytromycyny nie ma istotnego działania przeciwbakteryjnego. Po 24 godzinach od podania 500 mg azytromycyny w moczu wykrywa się mniej niż 7% antybiotyku w postaci niezmienionej, w związku z czym uważa się, że ta droga eliminacji nie odgrywa istotnej roli. U chorych z marskością wątroby w stadium A lub B (wg klasyfikacji Childa) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania antybiotyku. W badaniach klinicznych i farmakokinetycznych wykazano, że azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje z takimi lekami, jak karbamazepina, teofilina, midazolam, terfenadyna, zydowudyna i cymetydyna. Stwierdzono również, że wchłanianie azytromycyny nie zmienia się pod wpływem przyjmowanych równocześnie leków zmniejszających kwaśność soku żołądkowego.

ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Według aktualnie obowiązujących w Polsce zaleceń makrolidy są powszechnie stosowanymi lekami, jako alternatywa dla beta-laktamów (w przypadku alergii na beta-laktamy jako leki I rzutu). Poza tym są stosowane w skojarzeniu z innymi antybiotykami (głównie betalaktamowymi) w leczeniu pozaszpitalnych zapaleń płuc oraz w mykobakteriozach. Poza tym są zalecane w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych, układu moczowego oraz w mniejszym stopniu układu pokarmowego. W lecnictwie ambulatoryjnym lekiem często stosowanym jest azytromycyna. Ma to związek z jej szczególną farmakokinetyką umożliwiającą skrócenie czasu leczenia. Jednakże ze względu na narastanie oporności na makrolidy w przypadku *S. pyogenes*, *S. agalactiae* i *S. pneumoniae* (w Polsce ok. 40%) konieczne jest ich racjonalne stosowanie [6]. Jednocześnie należy pamiętać o możliwych

działaniach niepożądanych. W 2011 roku opublikowano badanie, w który wykazano, że chorzy w podeszłym wieku stosujący jednocześnie antagonistów wapnia mają większe ryzyko hipotensji w przypadku przyjmowania erytromycyny lub klarytromycyny (efektu takiego nie stwierdzono dla azytromycyny [7]). Należy również pamiętać, że nie wolno stosować leków z omawianej grupy w przypadku pacjentów z wydłużonym odstępem QT.

MAKROLIDY JAKO LEKI PRZECIWZAPALNE?

W ostatnich latach ukazało się kilka badań oceniających zastosowanie makrolidów (głównie azytromycyny) w przewlekłych chorobach zapalnych płuc celem zapobiegania zaostrzeniom. W jednym z nich dotyczącym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) przyjmowanie przez rok azytromycyny w dawce 1 × 250 mg wiązało się z mniejszą częstością zaostrzeń, dłuższym czasem do wystąpienia pierwszego zaostrzenia i poprawą jakości życia [8]. Także u pacjentów z mukowiscydozą [9], jak również z rozstrzeniami oskrzeli [10] wykazano powyższe efekty (erytromycyna i azytromycyna). Mechanizm takiego działania nie jest jasny. Przypuszcza się, że może mieć związek z działaniem przeciwwzapalnym, modyfikacją wytwarzania biofilmu oraz nasileniem fagocytozy przez makrofagi. Oczywiście wyniki powyższych badań nie dają jeszcze wystarczających danych do rutynowego stosowania takiej terapii. Należy też stale pamiętać o możliwości generowania oporności, która w dobie ogólnego narastania szczepów wielolekoopornych stanowi poważny problem na całym świecie.

Innym ciekawym zastosowaniem makrolidów (głównie klarytromycyny) jest leczenie organizującego się zapalenia płuc. Wyniki sugerują, że może być alternatywą dla podawania glikokortykosteroidów, ale dotyczą jej te same zastrzeżenia wymienione powyżej [11].

PIŚMIENNICTWO

1. Kostowski W., Herman Z. (red.). Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013.
2. Fernandes P.B., Hardy D.J. Comparative in vitro potencies of nine new macrolides. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1988; 14: 445–451.
3. Piscitelli S.C., Danziger L.H., Rodvold K.A. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics [published erratum appears in *Clin. Pharm.* 1992; 11: 308]. *Clin. Pharm.* 1992; 11: 137–152.
4. Indeks leków, *Medycyna Praktyczna* 2013.
5. Alvarez-Elcoro S., Enzler M.J. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clinic Proceedings* 1999; 74: 613–634. Przedruk [w:] *Medycyna Praktyczna* 2000; 3: 75–110.
6. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2010.
7. Wright A.J., Gomes T., Mamdani M.M., Horn J.R., Juurlink D.N. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ* 2011; 183: 303–307.
8. Albert K., Connett J., Bailey W.C. i wsp. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *NEJM* 2011; 365: 689–698.
9. Southern K.W., Barker P.M., Solis-Moya A., Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 14: 11.
10. Altenburg J., de Graaff C. S., Stienstra Y. i wsp. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. The BAT Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2013; 309: 1251–1259.
11. Spagnolo P., Fabbri L.M., Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 239–251.